

# 偏頭痛急性發作藥物治療準則

## Medical Treatment Guidelines for Acute Migraine Attacks

許永居、林高章 暨台灣頭痛學會治療準則小組 \*

Yung-Chu Hsu, Kao-Chang Lin, and the Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan  
Headache Society\*

\* 台灣頭痛學會治療準則小組:

王署君、王博仁、王嚴鋒、李連輝、林高章、吳進安、施景森、許永居、陳彥宇、陳威宏、陳韋達、陳炳錕、黃子洲、傅中玲、楊鈞百、葉篤學、廖翊筑、蔡景仁、賴資賢、盧相如

\*Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society:

Shuu-Jiun Wang, Po-Jen Wang, Yen-Feng Wang, Lien-Huei Lee, Kao-Chang Lin, Zin-An Wu, Ching-Sen Shih, Yung-Chu Hsu, Yen-Yu Chen, Wei-Hung Chen, Wei-Ta Chen, Ping-Kun Chen, Tzu-Chou Huang, Jong-Ling Fu, Chun-Pai Yang, Tu-Hsueh Yeh, Yi-Chu Liao, Tzu-Hsien Lai, Jing-Jane Tsai, Shiang-Ru Lu

通訊作者:

台灣頭痛學會，台北市士林區文昌路 95 號，新光醫院神經科

Correspondence to:

Taiwan Headache Society, 95 Wen-Chang Rd, Shih-Lin, Taipei

E-mail: taiwan.head@msa.hinet.net

# Medical Treatment Guidelines for Acute Migraine Attacks

## Abstract

In 2015, the American Headache Society (AHS) amended the treatment guideline of acute migraine based on evidence-based medicine (EBM) that all triptans in any form of preparations, acetaminophen, and non-steroid anti-inflammation drugs-NSAID (aspirin, diclofenac, ibuprofen, naproxen), sumatriptan/naproxen, combined acetaminophen/aspirin/caffeine are considered effective (Level A). Previously effective drugs as prochlorperazine, and dihydroergotamine-DHE (excluded inhaled form) were down-rated to probable effective (Level B). Taiwan Headache Society published its treatment guideline for acute migraine attack in 2007. It should be updated based on the new available evidence. The Treatment Guideline Subcommittee of Taiwan Headache Society reviewed the recent trials, evaluated the grade of evidence, and appraised the clinical efficacy to reach a new consensus. We also referred to the guidelines from United States, Europe, Canada and other countries to make this one meets our needs and feasible.

Acute medications currently available in Taiwan can be categorized into “migraine-specific” and “migraine-nonspecific” groups. Migraine-specific triptans and migraine-nonspecific nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) have the best levels of evidence, and are recommended as the first-line medications for acute migraine attacks. The administration should follow the concept of “stratified care”. For mild to moderate migraine attacks, oral NSAIDs are the first choice; with oral aspirin, combination analgesics, intravenous/intramuscular NSAIDs as alternatives. For moderate to severe attacks, oral or nasal spray triptans and ergotamine/caffeine compounds are recommended and should be administered in the early stage of migraine attacks. Antiemetics can be used as supplement to alleviate nausea and vomiting. Notably, a combination of a triptan and a NSAID yielded a better efficacy compared with either therapy alone. Parenteral steroid and fluid supply are the first choice in treatment of status migrainosus. Acetaminophen is suitable for mild to moderate migraine attacks and remains the first choice for children and pregnant women. Opiates are not recommended for acute migraine treatment at the present time because of serious adverse events. To prevent medication-overuse headache, the use of acute treatment should be limited to a maximum of ten days a month.

Key words: acute migraine treatment, evidence-based medicine, treatment guidelines, triptans

# 偏頭痛急性發作藥物治療準則

## 摘要

2015 年美國頭痛學會(American Headache Society, AHS)根據新的證據修正急性偏頭痛藥物治療準則，所有翠普登類製劑(不論何種給藥型式)皆為 A 等級療效，乙醯氨酚成分，非類固醇抗發炎藥物 (aspirin, diclofenac, ibuprofen, naproxen)，及複方藥物如 sumatriptan/naproxen, acetaminophen/aspirin/caffeine 等提升至 A 級療效；而 prochlorperazine, DHE (吸入型製劑除外)則降階為 B 級強度等，說明了與時俱進更新治療藥物準則是必需的。台灣頭痛學會於 2007 年發表急性偏頭痛藥物治療準則迄今已十年，因此必須更新修正。台灣頭痛學會治療準則小組針對目前臨床使用的偏頭痛急性治療藥物，以實證醫學的方式，評估其試驗品質、證據等級並參考歐美國家的治療準則，歷經數次討論與意見整合，對該類藥物用於偏頭痛急性治療之主要角色、推薦等級、臨床療效與不良反應等使用時之注意事項提出共識。

臺灣目前可用於偏頭痛急性發作之藥物治療種類很多，大致分為偏頭痛專一性與非專一性藥物。其中，口服具專一性的翠普登，或非專一性的非類固醇抗發炎藥物，證據等級最佳，建議優先選用，且應依循「分層治療」之原則。輕中度偏頭痛，先選擇口服非類固醇抗發炎藥物，替代藥物包括口服阿斯匹靈、複方止痛藥、靜脈/肌肉注射非類固醇抗發炎藥物。中重度偏頭痛，建議口服或鼻噴劑翠普登或是複方麥角胺，宜在頭痛早期使用，必要時可以輔助給予止吐劑。臨床上翠普登與非類固醇抗發炎藥物併用，效果較單獨使用更好。偏頭痛若演變為重積狀態，應以非腸道途徑投予類固醇藥物並配合輸液治療。乙醯氨酚用於治療輕中度偏頭痛，亦為兒童及孕婦偏頭痛急性發作之首選用藥。嗎啡類製劑副作用大，不建議用於偏頭痛的治療。經常使用急性治療藥物，要當心演變成藥物過度使用頭痛，原則上一個月使用不宜超過十天。

關鍵字：急性偏頭痛治療、實證醫學、治療準則、翠普登

## 一、前言

偏頭痛在世界各國都相當常見。在臺灣，根據大臺北地區社區調查<sup>1</sup>顯示，9.1% 15歲以上之民眾患有偏頭痛，其中男性盛行率約 4.5%，女性盛行率約 14.4%。偏頭痛除了盛行率高，患者分布的年齡層亦相當廣。臺灣 13-15 歲的國中生中，偏頭痛的一年盛行率介於 5-7% 之間<sup>2</sup>。65 歲以上老人，至少有 3 %在過去一年經歷過偏頭痛發作<sup>3,4</sup>；偏頭痛患者到 65 歲以後，仍有一半以上會持續偏頭痛<sup>3</sup>。偏頭痛有多重致病機轉，但尚未完全確立。偏頭痛發作時，患者頭部（單側或雙側）會感受到搏動性、中至重度的疼痛，未治療或治療無效時會持續至少 4 小時，合併噁心或嘔吐、畏光及怕吵等現象，再加上日常活動會使頭痛加重，故許多患者的日常作息深受影響，甚至需臥床休息。

偏頭痛的高盛行率，加上它對個人生產力、社會經濟甚至國家競爭力的衝擊，近幾年來，不少國家紛紛針對急性偏頭痛的治療，提出治療準則，期望病患能得到最適當的治療方式，提昇生活品質，減少醫療資源的浪費。其中包括：美國<sup>5-11</sup>、英國<sup>12-13</sup>、加拿大<sup>14-15</sup>、法國<sup>16</sup>、丹麥<sup>17</sup>以及鄰國日本<sup>18</sup>等。歐洲神經學會聯盟 (The European Federation of Neurological Societies, 簡稱 EFNS) 也於 2006 年及 2009 年提出偏頭痛藥物治療準則<sup>19-20</sup>。

偏頭痛急性治療的目標，在快速有效的止痛、恢復患者的功能狀態、減少醫療資源的使用，且治療本身應符合經濟效益、少不良反應<sup>5,6</sup>、並兼顧藥物屬性、病人條件與疾病表現三大面相，通盤考量。本治療準則先以實證醫學 (evidence-based medicine, EBM) 的方式逐一介紹臺灣現有的偏頭痛急性治療藥物 (第一面相)，接著討論特殊病人族群 (第二面相) 與疾病表現 (第三面相) 的用藥選擇。本準則旨在協助頭痛患者得到最佳之照護，受限篇幅，內容以大多數人適用之治療原則為限，個別患者之特殊用藥考量，不在本準則考量之內。本準則參考各國學會最新準則<sup>5,6,10</sup>，根據實證分為證據強度 (A, B, C) 與推薦等級 (I~V) (見附註一)。

1. Wang SJ, Fuh JL, Young YH, et al. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. *Cephalalgia* 2000;20:566-572.
2. Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR. Rising prevalence of migraine in Taiwanese adolescents aged 13-15years. *Cephalalgia* 2005;25:433-438.
3. Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly Population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. *Neurology* 1997; 49:195-200.
4. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology* 2000;54:314-319.
5. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
6. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.

7. Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-849.
8. Aukerman G, Knutson D, Miser WF. Management of the acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2002;66:2123-2130.
9. Becker WJ. Acute migraine treatment in adults. *Headache* 2015;55:778-793.
10. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55:3-20.
11. Gilmore B, Michael M. Treatment of acute migraine headache. *Am Fam Physician* 2011; 83:271-280.
12. The British Association for the Study of Headache. Guidelines for all doctors in the diagnosis and management of migraine and tension-type headache. [www.bash.org.uk](http://www.bash.org.uk).
13. Dowson AJ, Lipscombe S, Sender J, et al. New guidelines for the management of migraine in primary care. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:414-439.
14. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 2005; 156:1273-1287.
15. Canadian Headache Society guideline: acute drug therapy for migraine headache. *Can J Neurol Sci.* 2013; 40: Suppl. 3 - S1-79.
16. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004; 26:1305-1318.
17. Danish Neurological Society and the Danish Headache Society. Guidelines for the management of headache. *Cephalalgia* 1998; 18:9-22.
18. 坂井文彦. 慢性頭痛診療ガイドライン [http://www.jhsnet.org/guideline\\_GL2013.html](http://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html)
19. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
20. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16: 968–981.

## 二、偏頭痛急性治療藥物的研究證據

### 偏頭痛專一性藥物 (migraine-specific agents)

#### 1、翠普登 (Triptans)

翠普登為血清張力素(serotonin) 1B/1D 接受器之活化劑，目前在臺灣上市有兩種翠普登：「英明格」(sumatriptan, Imigran®)及羅莎疼(rizatriptan, Rizatan®)，其中，sumatriptan 有兩種劑型，都對急性偏頭痛有效，包括 20mg 鼻噴劑與 50mg 速效錠 (fast-disintegrating/rapid-release tablet, FDT)。而 rizatriptan 是只有 5mg 口服錠一種。

Sumatriptan 在口服錠部分，一分析 53 個臨床試驗、病患總數達 24,089 人的巨集分析<sup>1</sup>顯示，口服 100mg sumatriptan 兩小時後，「頭痛緩解率」(見附註二)為 59%，「頭痛解除率」則為 29%。其中，20%的人服藥 2 小時後頭痛解除，24 小時內頭痛沒有復發，且不需使用其他止痛藥物。此外，有 67%的患者在三次服用 sumatriptan 中至少有兩次

能達到頭痛緩解。口服 50mg sumatriptan，兩小時的頭痛緩解率與解除率與上述 100mg 相近<sup>1</sup>。另一涵蓋 32 個臨床試驗、病患總數達 8,347 人的巨集分析<sup>2</sup>顯示，三種不同劑量的 sumatriptan：100mg (n=4581)、50mg (n=2252) 及 25mg (n=1541)，兩小時頭痛緩解率分別是 59%、59%、及 56%；扣除安慰劑效應（三種劑量由高至低分別是 28%、30%、32%）後，治療獲益率分別是 31%、29%、24%。由此可見，50mg 的效果與 100mg 相當接近。

翠普登的不良反應多為暫時性且輕微。服用 sumatriptan 100mg 常見的不良反應(及其發生率) 包括：噁心/嘔吐(11%)、倦怠感(6%)、嗜睡(6%)及頭暈/眩暈(6%)等<sup>3</sup>。胸口或頸部的緊繃或疼痛感亦可見，發生率約 3-6 %<sup>3</sup>。其他還有軀體與四肢麻木、刺痛、灼熱、潮紅以及苦味等<sup>1,4</sup>。上述 53 個臨床試驗的巨集分析<sup>1</sup>顯示：口服 sumatriptan 100mg，在扣除安慰劑的不良反應率後，有 13%的人出現至少一項不良反應；其中，中樞神經系統方面的不良反應有 6%，胸部不適約 2%。目前尚無證據顯示，其與心血管系統的功能障礙有關<sup>5</sup>。Sumatriptan 的不良反應發生率與劑量有關，50mg 的發生率近似安慰劑，耐受性佳<sup>2,3</sup>；100mg 的發生率則較安慰劑高約 13-16%<sup>1,3</sup>。綜上所述，50mg 的口服 sumatriptan 錠劑，是治療偏頭痛最理想的劑量<sup>2</sup>，但仍應視個別的反應而定。翠普登不適用於懷孕及授乳婦女、雷諾氏症 (Raynaud's disease)、肝腎衰竭、高血壓控制不良、腦血管疾病患者或冠狀動脈病變的高危險群<sup>5,6</sup>。

當偏頭痛已達中重度疼痛時，才服用 sumatriptan 效果較差，宜在發作早期時服用。口服 sumatriptan 而頭痛緩解者，約 15-40%會「頭痛復發」(見附註二)，再次服用 sumatriptan 時，多數病患仍然有效<sup>6</sup>。若先前服用 sumatriptan 沒效，頭痛復發時再次服用通常也是無效<sup>6</sup>，此時改用 rizatriptan 或許有效。另外，使用 sumatriptan 後的六小時內，不可使用麥角胺；服用麥角胺後的二十四小時內，不可使用 sumatriptan，以避免藥物交互作用<sup>7</sup>。翠普登若每個月使用十天以上，易導致「藥物過度使用頭痛」(medication overuse headache)，應特別留意 (請參照「急性治療最佳化」一節)。

至於鼻噴劑，建議用量為每次 20mg<sup>2</sup>，亦為快速有效且耐受性佳的急性治療方式。國內一項 56 人參與(實驗組與安慰劑組各半)的隨機雙盲臨床試驗<sup>8</sup>顯示：用藥後 30 分鐘，鼻噴劑組的頭痛緩解率為 46%，較安慰劑組的 21%為高 (p=.048)；但 60 分鐘後，兩組的緩解率(61% vs. 43%)則無明顯差別(p=.181)。需留意的是，此項試驗的受試人數偏低，且安慰劑效應偏高。至於鼻噴劑與口服 sumatriptan 錠劑相較，國外的試驗<sup>9</sup>顯示：鼻噴劑效果較快，15 分鐘、30 分鐘及 1 小時之頭痛緩解率均較口服為佳，且兩小時頭痛緩解率及獲益率分別是 60 %與 30 %左右<sup>2,4,10</sup>。與安慰劑相較，sumatriptan 鼻噴劑之不良反應發生率為 21%，以苦味或味覺改變最常見，其餘與口服類似<sup>2,9</sup>。

速效錠(FDT)是較新的劑型，也是口服但藥效較快。一個歐洲進行的隨機雙盲試驗<sup>11</sup>顯示：頭痛發作一小時內服速效錠 50mg，45 分鐘後，頭痛解除率(18.2%) 與安慰劑組(9.1%) 可達顯著差異；速效錠 100mg，可在 30 分鐘達上述效果(36.5% vs. 18.9%)。上述兩種劑量在服用兩小時後，頭痛解除率仍比安慰劑組高。另一在美加地區與歐洲同時

進行的大型試驗<sup>12</sup>，於偏頭痛發作達中重度時才服用速效錠，結果顯示，50mg 可在 30 分鐘後(19% vs. 14%)，100mg 可在 20 分鐘後 (6% vs. 4%) 與安慰劑組達到頭痛緩解率的顯著差異。速效錠的不良反應與口服錠類似，50 與 100mg 之發生率分別是 8-12 % 及 12-19 %<sup>13</sup>。目前台灣只有速效錠仍上市。

另有研究顯示，同時口服 sumatriptan 50mg 與 naproxen 500mg 兩種藥物<sup>14</sup>，或服用含 sumatriptan 85mg 與 naproxen 500mg 的複方藥錠<sup>15</sup>，緩解急性偏頭痛發作的效果，會比單獨使用同等劑量的 sumatriptan 或 naproxen 效果還佳。最近 Cochrane 針對以上相同實驗設計的 12 篇研究論文進行巨集分析<sup>16</sup>，無論在輕或中度的發作，都再度證實了這個結論。

Rizatriptan 可稱為第二代的翠普登，在 1998-1999 年問世。藥物動力學方面，生體可用率是 40-45%，比 sumatriptan 的 14% 提升很多；藥效到達顛峰的時間(Tmax)是 1 小時，也比 sumatriptan 2.5 小時快，兩者的半衰期一致為兩小時<sup>17</sup>。一巨集研究統計七個隨機實驗，蒐集約五千人的資料中<sup>18-19</sup>，顯示口服 rizatriptan 5mg 及 10mg 兩小時的「頭痛緩解率」各是 64% 及 71%，治療獲益率是 26% 及 33%，「頭痛解除率」各為 32% 及 41%，獲益率是 22% 及 31%；另外在「24 小時持續頭痛緩解率」方面(見附註二)，口服 5mg 及 10mg 的效果為 32% 及 37%，治療獲益率 14% 及 19%，且在偏頭痛相關症狀諸如噁心、嘔吐、怕光、怕吵等方面，均有改善。這個結果顯示治療效果方面，大劑量的 rizatriptan 10mg 治療效果在各個面向均優於 5mg。另外，根據藥物動力學研究<sup>20</sup>，rizatriptan 與 propranolol 併用可以提升 70% 的止痛效果，這與兩種藥物都經過 MAO-A 代謝有關。根據這樣的效果，建議在已使用 propranolol 預防偏頭痛時，如有急性頭痛發作，選用 5mg 的 rizatriptan 合併治療，應該會有更好的附加效果(extra-benefit)。

另有研究觀察 rizatriptan 的一致性治療效果<sup>21</sup>，受試者在四次偏頭痛發作中，隨機服用 rizatriptan 或是安慰劑，結論指出：1) 大於九成的病人在第一次或第二次服用到 rizatriptan 就有效；2) 第一次吃 rizatriptan 無效的病人，也有七成在二次發作中得到好的治療反應。另一個研究則選擇已知服用 rizatriptan 會有治療效果的病人<sup>22</sup>，觀察治療的效果是否一致性時，發現 86% 的病人在 2/3 的發作中有得到緩解，更有 60% 的病人在三次都得到一致的效果。此結論比起 sumatriptan 在一致性的研究證據裡面<sup>23</sup> 似乎好一些；sumatriptan 的最佳化劑量研究結果顯示，60% 在 2/3 的頭痛發作有反應，約 30-45% 在三次都有緩解效果。

在 2014 年一個類似的研究<sup>26</sup>，rizatriptan 10mg 組 192 人，比上非翠普登治療組 501 人(其中乙醯氨酚占 52%，止痛藥複合劑 41%，NSAID 占 5%，嗎啡類藥物 2%，麥角胺 <1%)，比較 rizatriptan 10mg 組，無論在 30 分鐘、2 小時緩解率、2 小時解除率、及相關症狀解除率，均優於非翠普登組。另外雙盲隨機研究收案 439 個病人<sup>27</sup>，rizatriptan 10mg 治療組，及 2 次劑量的麥角胺 1mg 複合咖啡因 100mg，每半小時紀錄一次，共記錄了 400 次的發作。結果七成服用 rizatriptan 的病人有效，優於約三成病人服用複方麥角胺；而在頭痛解除率，49% 比 24.3% (服用 1 小時)，75.9% 比 47.3% (服用 2 小時)，以及 24

小時持續緩解率，36%比 20%，皆呈現出顯著差異。另外從病人角度切入的臨床研究中，從偏頭痛病人的每日電子記錄觀察<sup>28</sup>，發現使用專一性藥物，比非專一性藥物如嗎啡類，或一般成藥(止痛藥)，會有更好更快速的止痛效果，且病人滿意度(satisfaction)及遵從性(adherence)也較高；另一篇回顧性文章<sup>29</sup>指出，由於 rizatriptan 的治療反應一致性高，頭痛緩解快速，且大大提高病人生活品質及滿意度，是讓病人願意繼續使用的原因。從以上研究，讓臨床醫師面對偏頭痛急性發作時的藥物選擇，多了一層思考的廣度。

Rizatriptan 的副作用<sup>18</sup>，約 10%有頭暈、嗜睡、倦怠跟噁心，大多屬於短暫性，一般在 2-3 小時內緩解，長期使用 1 年以上，無法忍受的比率不到 5%，耐受性佳。

與 sumatriptan 一樣，若是在頭痛 1 小時內治療<sup>30</sup>，頭痛解除率可從 41%上升到 58%，而「24 小時持續頭痛緩解率」可以從 25%上升到 45%。值得提醒的是，提前在預兆期(aura phase)給藥效果不彰，應該在頭痛開始發作時使用。而在月經相關或是月經偏頭痛方面<sup>31-35</sup>，多個隨機雙盲研究指出，rizatriptan 10mg 亦有療效，而且愈早治療效果愈好。

1. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001;358:1668-1675.
2. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000;60:1259-1287.
3. McCrory DC, Gray RN. Oral sumatriptan for acute migraine. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD002915.
4. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002;22:633-658.
5. Dodick D, Lipton RB, Martin V, et al. Consensus statement: cardiovascular safety profile of triptans (5-HT<sub>1</sub> agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache* 2004; 44:414-425.
6. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
7. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and european consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
8. Wang SJ, Fuh JL, Wu ZA. Sumatriptan 20mg nasal spray for the acute treatment of migraine: a randomized double-blind controlled clinical trial. *J Chin Med Assoc* 2007;70:39-46
9. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999;19:769-778.
10. Gladstone JP, Gawel M. Newer formulations of the triptans: advances in migraine management. *Drugs* 2003; 63:2285-2305.
11. Carpay J, Schoenen J, Ahmad F, Kinrade F, Boswell D. Efficacy and tolerability of sumatriptan tablets in a fast-disintegrating, rapid-release formulation for the acute treatment of migraine: results of a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004; 26:214-223.
12. Sheftell FD, Dahlöf CGH, Brandes JL, et al. Two replicate randomized, double-blind, placebo-controlled trials of the time to onset of pain relief in the acute treatment of migraine with a fast-disintegrating/rapid-release formulation of sumatriptan tablets. *Clin Ther* 2005; 27:407-417.
13. Moen MD, Keating GM. Sumatriptan fast-disintegrating/rapid-release tablets. *Drugs* 2006; 66:883-890.



14. Smith TR, Sunshine A, Stark SR, et al. Sumatriptan and naproxen sodium for the acute treatment of migraine. *Headache* 2005;45:983-991.
15. Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, et al. Sumatriptan-naproxen for acute treatment of migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007;297:1443-1154.
16. Law S, Derry S, Moore RA. Sumatriptan plus naproxen for the treatment of acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD008541.
17. Sciberras DG, Polvino WJ, Gertz BJ, et al. Initial human experience with MK-462 (rizatriptan): a novel 5-HT<sub>1D</sub> agonist. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 43:49-54.
18. Ferrari MD, Loder E, McCarroll KA, Lines CR. Meta-analysis of rizatriptan efficacy in randomized controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2001;21:129-136.
19. Teall J et al. Rizatriptan (MAXALT) for the acute treatment of migraine and migraine recurrence.: a placebo-controlled, outpatient study. Rizatriptan 022 Study Group. *Headache* 1998;38:281-287.
20. Goldberg MR, Sciberras D, De Smet M, et al. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on the pharmacokinetics of rizatriptan, a 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonist: Differential effects of propranolol, nadolol and metoprolol. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52:69-76.
21. Kramer MS, Matzura-Wolfe D, Polis A, et al. A placebo-controlled crossover study of rizatriptan in the treatment of multiple migraine attacks. Rizatriptan Multiple Attack Study Group. *Neurology* 1998;51:773-781.
22. Dahlof CGH, Lipton RB, McCarroll KA, Kramer MS, Lines CR, Ferrari MD. Within-patient consistency of response of rizatriptan for treating migraine. *Neurology* 2000;55:1511-1516.
23. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998;38:184-190.
24. Tfelt-Hansen P, Teall J, Rodriguez F, et al. Oral rizatriptan vs oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. Rizatriptan 030 Study Group. *Headache* 1998;38:748-755.
25. Allen C, Jiang K, Malbecq W, Goadsby PJ. Time-to-event analysis, or who gets better sooner? An emerging concept in headache study methodology. *Cephalalgia* 1999;19:552-556.
26. Cady R, Martin V, Adelman J, et al. Migraine treatment with rizatriptan and non-triptan usual care medications: a pharmacy-based study. *Headache* 2004;44:900-907.
27. Christie S, Gobel H, Mateos V, et al. Crossover comparison of efficacy and preference for rizatriptan 10mg versus ergotamine/caffeine in migraine. *Eur Neurol* 2003;49:20-29.
28. Seng EK, Robbins MS, Nicholson RA. Acute migraine medication adherence, migraine disability and patient satisfaction: A naturalistic daily diary study. *Cephalalgia* 2016; Aug 3: pii: 0333102416663459. [Epub ahead of print]
29. Amoozegar F, Pringsheim T. Rizatriptan for the acute treatment of migraine: consistency, preference, satisfaction, and quality of life. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:251-258.
30. Cady R, Martin V, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan 10 mg administered early in a migraine attack. *Headache* 2006;46:914-924.
31. Silberstein SD, Massiou H, Le Jeune C, et al. Rizatriptan in the treatment of menstrual migraine. *Obstet Gynecol* 2000;96:237-242.
32. Mannix LK, Loder E, Nett R, et al. Rizatriptan for the acute treatment of ICHD-II proposed menstrual migraine: two prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind studies. *Cephalalgia* 2007;27:414-421.
33. Martin V, Cady R, Mauskop A, et al. Efficacy of rizatriptan for menstrual migraine in an early intervention

model: a prospective subgroup analysis of the rizatriptan TAME (Treat A Migraine Early) studies. *Headache* 2008;48:226-235.

34. Nett R1, Mannix LK, Mueller L, et al. Rizatriptan efficacy in ICHD-II pure menstrual migraine and menstrually related migraine headache 2008;48:1194-1201.
35. Hargreaves RJ, Lines CR, Rapoport AM, et al. Ten years of Rizatriptan: from development to clinical science and future directions. *Headache* 2009;49:S3-S20.

## 2、麥角胺 (Ergotamine) 及其複方製劑

麥角胺是除翠普登外，另一種偏頭痛治療藥物，主要亦是作用於血清張力素 1B/1D 接受器，但仍會影響多巴胺、正腎上腺素等系統，專一性不如翠普登<sup>1</sup>。目前國內有多種麥角胺類的單方與複方製劑。麥角胺常與咖啡因製成複方口服製劑。

歐洲一個 580 位病人參與的跨國隨機雙盲平行試驗<sup>2</sup>，比較口服麥角胺/咖啡因兩顆 (即 2mg ergotamine 及 200mg caffeine)，與 sumatriptan 100mg 比較，2 小時頭痛緩解率為 (48% vs. 66%,  $p < 0.001$ )，但 48 小時頭痛復發率前者較低 (30% vs. 41%,  $p = 0.009$ )。若與 NSAIDs 相比，麥角胺緩解頭痛的效果比阿斯匹靈 500mg 好<sup>3,4</sup>，而與 tolfenamic acid、naproxen sodium、diclofenac acid 相當<sup>1</sup>。

麥角胺/咖啡因造成的不良反應近似翠普登，但噁心、嘔吐與腹部不適的比率較高 (~10%)，中樞神經不良反應則相對較少<sup>1,2</sup>。需留意的是，懷孕及授乳婦女、心血管、腦血管疾病、雷諾氏症與腎衰竭患者，禁止使用此藥<sup>1,5</sup>。

根據歐洲專家會議<sup>1</sup>與歐洲神經學會聯盟 (EFNS)<sup>5</sup>的建議，若需服用偏頭痛專一性藥物，翠普登比麥角胺好，但若偏頭痛的發作時間長 (>48 小時)，或復發率高，則可以考慮選擇麥角胺類。至於以麥角胺控制急性偏頭痛一段時間的患者，若反應良好，且平均劑量沒有增加，是不需改服翠普登的。然而美國頭痛學會(AHS)在 2015 年的偏頭痛急性治療指引中<sup>6</sup>，將麥角胺等級降為 C，意即為「或許無效」的治療。我們將麥角胺/咖啡因複方列為(B, II)等級，至於單純麥角胺則不列入推薦。

麥角胺會造成「藥物過度使用性頭痛」，在用量與使用頻率方面需嚴格監控。麥角胺每次用量 0.5-2mg，平均每周使用不宜超過六次<sup>1</sup>。國外一項大型調查<sup>7</sup>顯示，同時服用心血管藥物和翠普登並不會使心臟、周邊血管和腦缺血發生率增加，但是若過度使用麥角胺會使缺血機會增加 2.55 倍，同時服用心血管藥物和過度使用麥角胺，將會使得缺血機會提高到 8.52 倍。因此，處方麥角胺時須留意共同使用的藥物。

1. Tfelt-Hansen P, Saxena PR, Dahlöf C, et al. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000;123:9-18.
2. The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1991; 1:314-322.
3. Hakkarainen H, Gustafsson B, Stockman O. A comparative trial of ergotamine tartrate, acetyl salicylic acid and a dextropropoxyphene compound in acute migraine attack. *Headache* 1978;18:35-39.

4. Hakkarainen H, Quiding H, Stockman O. Mild analgesics as an alternative to ergotamine in migraine: a comparative trial with acetylsalicylic acid, ergotamine tartrate, and a dextropropoxyphene compound. *J Clin Pharmacol* 1980;20:590-595.
5. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
6. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015;55:3-20.
7. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, et al. Risk of ischemic complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006; 67:1128-1134.

## 偏頭痛非專一性藥物(migraine-nonspecific agents)

### 1、單純止痛藥 (Simple Analgesics)

單純止痛藥中，以乙醯氨酚 (acetaminophen) 最為常見，不需醫師處方。市售的普拿疼即含有乙醯氨酚 500mg，許多複方止痛藥亦含有此成份。一般而言，低劑量乙醯氨酚單方對嚴重偏頭痛是無效的，大劑量 (1000mg) 雖有研究<sup>1</sup>顯示對輕中度偏頭痛有效，服用後 2 小時頭痛緩解率約僅 20%。根據 2013 年 Cochrane 的巨集分析 11 個研究<sup>2</sup>，囊括 2942 個病人及 5109 次發作，病人分成四組：單用乙醯氨酚 1000mg、乙醯氨酚 1000mg 併用口服止吐劑 metoclopramide 10 mg、sumatriptan 100mg、及安慰劑，結果發現大劑量乙醯氨酚均略優於安慰劑組，1 小時頭痛緩解率為 39%比 20%、2 小時頭痛緩解率為 56%比 36%，而 2 小時頭痛解除率為 19%比 10%。而大劑量乙醯氨酚 1000mg 併用止吐劑，2 小時頭痛緩解率與 sumatriptan 100mg 相當，但是伴隨而來的肝毒性必須留意，目前主要仍用於孕婦、小兒急性偏頭痛的第一線治療<sup>3,4</sup>，相對上安全。最近 2015 年美國 AHS 的急性治療準則，已將乙醯氨酚 1000mg，提升和非類固醇抗發炎藥物<sup>5</sup>同等級，從原來 B 級相對有效，提高至 A 級確實有效，所以我們也將其改列為(A, I)，但建議僅適合於輕中度偏頭痛，或使用於孕婦及兒童。

1. Lipton RB, Baggish JS, Stewart WF, et al. Efficacy and safety of acetaminophen in the treatment of migraine: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, population-based study. *Arch Intern Med* 2000;160:3486-3492.
2. Derry S, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD008040.
3. Silberstein SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:754-763.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
5. 坂井文彦。慢性頭痛診療ガイドライン [http://www.jhsnet.org/guideline\\_GL2013.html](http://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html)

### 2、非類固醇抗發炎藥物 (Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)

阿斯匹靈 (aspirin) 口服 900-1000 mg，與安慰劑相較，能有效治療偏頭痛<sup>1,2</sup>，其效果比麥角胺/咖啡因複方製劑好<sup>3</sup>，與 50 mg sumatriptan 接近<sup>4</sup>。若與 100 mg sumatriptan 相較，1992 年一個雙盲對照試驗顯示：服用 900mg 的阿斯匹靈 (n=138) 的 2 小時頭痛解除率，比不上 100 mg sumatriptan (n=133)<sup>5</sup>。然而，歐洲一個大型跨國對照實驗<sup>6</sup>，421 位病人分成三組，900 mg 阿斯匹靈 (n=145)、100mg sumatriptan (n=139) 與安慰劑組 (n=137)；結果顯示，阿斯匹靈與 sumatriptan 均能有效緩解頭痛與噁心嘔吐等伴隨症狀，兩者並無明顯差別，但都比對安慰劑組好。

其他 NSAIDs，如口服 ibuprofen 200-400mg<sup>7,8</sup>、naproxen 750mg<sup>9,10</sup>、diclofenac 50-100mg<sup>11</sup>、ketoprofen 75-150mg<sup>12</sup>、tolfenamic acid 200mg<sup>13</sup>，以及 ketorolac 30-60mg 肌肉注射<sup>14,15</sup> 或 30mg 靜脈注射<sup>16</sup>，亦證實能有效緩解偏頭痛。

在不良反應方面，NSAIDs 主要會引起腸胃道不適，發生率至少 10-20%<sup>17</sup>，有消化道潰瘍的患者宜避免。除了腸胃的風險外，在 2013 年一篇巨集分析中<sup>18</sup>，NSAIDs 長期使用超過 1 個月，有可能造成心血管事件的風險平均增加 1.5 倍左右，FDA 亦提出警語，若使用 NSAIDs 於偏頭痛時仍宜小心。

Cox-2 抗發炎藥物用於急性偏頭痛治療的隨機對照試驗很少。Rofecoxib 25mg 及 50mg 的隨機雙盲對照實驗<sup>19</sup> 雖然顯示有效，但國、內外早已下市很少人使用。而 Nimesulide 的小型雙盲對照試驗<sup>20</sup> 對月經型偏頭痛 (menstrual migraine) 似乎有效。由於心血管方面的不良反應，歐洲神經學會聯盟不建議使用 Cox-2 抗發炎藥物來治療急性偏頭痛<sup>21</sup>。

如前述所言，2015 年 AHS 偏頭痛治療指引中<sup>22</sup>，將乙醯氨酚 1000mg、阿斯匹靈 900-1000mg、diclofenac 50-100mg、及 naproxen 500-550mg 列為 level A 等級，為確實有效的藥物。我們也因而修訂，同樣將上述藥物列為(A, I)，至於其他 NSAID 則仍列為(B, II)。

1. Lange R, Schwarz JA, Hohn M. Acetylsalicylic acid effervescent 1000 mg (Aspirin) in acute migraine attacks; a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2000; 20:663-667.
2. MacGregor EA, Dowson A, Davies PT. Mouth-dispersible aspirin in the treatment of migraine: a placebo-controlled study. *Headache* 2002; 42:249-255.
3. Le Jeune C, Gomez JP, Pradalier A, Titus i Albareda F, Joffroy A, Liano H, Henry P, Lainez JM, Geraud G. Comparative efficacy and safety of calcium carbasalate plus metoclopramide versus ergotamine tartrate plus caffeine in the treatment of acute migraine attacks. *Eur Neurol* 1999; 41:37-43.
4. Diener HC, Eikermann A, Gessner U et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52:50-56.
5. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992; 32:177-184
6. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder LJ, Scheldewaert RG, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of

combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346:923-926.

7. Codispoti JR, Prior MJ, Fu M, Harte CM, Nelson EB. Efficacy of nonprescription doses of ibuprofen for treating migraine headache: a randomized controlled trial. *Headache* 2001; 41:665-679.
8. Kellstein DE, Lipton RB, Geetha R, et al. Evaluation of a novel solubilized formulation of ibuprofen in the treatment of migraine headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Cephalalgia* 2000; 20:233-243.
9. Nestvold K, Kloster R, Partinen M, Sulkava R. Treatment of acute migraine attack: naproxen and placebo compared. *Cephalalgia* 1985; 5:115-119.
10. Andersson PG, Hinge HH, Johansen O, Andersen CU, Lademann A, Gotzsche PC. Double-blind study of naproxen vs placebo in the treatment of acute migraine attacks. *Cephalalgia* 1989; 9:29-32.
11. The Diclofenac-K/Sumatriptan Migraine Study Group. Acute treatment of migraine attacks: efficacy and safety of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, diclofenac-potassium, in comparison to oral sumatriptan and placebo. *Cephalalgia* 1999; 19:232-240.
12. Dib M, Massiou H, Weber M, Henry P, Garcia-Acosta S, Bousser MG. Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized clinical trial. *Neurology* 2002; 58:1660-1665.
13. Myllyla VV, Havanka H, Herrala L, et al. Tolfenamic acid rapid release versus sumatriptan in the acute treatment of migraine: comparable effect in a double-blind, randomized, controlled, parallel-group study. *Headache* 1998; 38:201-207.
14. Duarte C, Dunaway F, Turner L, et al. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache: a randomized, prospective, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 1992; 21:1116-1121.
15. Larkin GL, Prescott JE. A randomized, double-blind, comparative study of the efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the treatment of severe migraine. *Ann Emerg Med* 1992; 21:919-924.
16. Meredith JT, Wait S, Brewer KL. Ketorolac vs chlorpromazine in the treatment of acute migraine without aura: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 1996; 156:1725-1728.
17. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroid antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999; 340:1888-1899.
18. Bahala et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013; 382:769-779.
19. Silberstein S, Tepper S, Brandes J, et al. Randomized, placebo-controlled trial of rofecoxib in the acute treatment of migraine. *Neurology* 2004; 62:1552-1557.
20. Giacobazzo M, Gallo MF, Guidi V, Rico R, Scaricabarozzi I. Nimesulide in the treatment of menstrual migraine. *Drugs* 1993; 46 suppl 1:140-141.
21. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:560-572.
22. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The Acute treatment of migraine in adults: the American Headache Society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache* 2015; 55:3-20.

### 3、複方止痛製劑 (FDC, Fixed drug combinations)

臺灣目前既有的 FDC 種類繁多，主成分不外是乙醯氨酚、阿斯匹靈與咖啡因等。FDC 多為成藥，不必經醫師處方，市面藥局即可購得，如止痛成藥、感冒成藥或糖漿等。雖然這些 FDC 的療效大多未經證實，但國外的報告顯示，有超過 9 成的偏頭痛患者服用未經處方的 FDC 來止痛，且大多數只依賴此類藥物而不靠處方藥<sup>1</sup>。過去頭痛藥物試驗的對象多半是處方藥，近年來已有幾個以 FDC 治療頭痛的臨床試驗完成。需注意的是，這些試驗多半排除病情較為嚴重的病患，例如：有 20% 以上的發作會合併嘔吐，或有 50% 的發作會導致明顯功能障礙的患者。因此，發作情形嚴重的病患，不應自行投藥，只有發作情形相對輕微的患者，才可選擇性的使用<sup>2</sup>。

以最常見的「乙醯氨酚/阿斯匹靈/咖啡因」複方藥錠 (AAC tablet; acetaminophen-aspirin-caffeine tablet) 為例，1998 年的大型雙盲隨機對照試驗<sup>3</sup>顯示：服用 2 顆 AAC 藥錠 (含乙醯氨酚 500mg、阿斯匹靈 500mg、咖啡因 130mg) 後，2 小時頭痛緩解率達 36%，6 小時頭痛解除率達 27%，且噁心、畏光、怕吵及失能的程度均有改善。2005 年的 ASSET 試驗<sup>4</sup>亦證實：若能在偏頭痛發作的早期服藥 2 顆 AAC 藥錠 (n=69) 與 sumatriptan 50mg (n=67) 相較，在 2 小時頭痛緩解率 ( $p \leq .027$ )、改善畏光 ( $p \leq .015$ )、改善怕吵 ( $p \leq .044$ )、改善失能 ( $p \leq .044$ ) 等方面，均具顯著差異，亦即 AAC 療效不亞於 sumatriptan。我們因此將其加入新的推薦(A, II)，在發作情形相對輕微時，選擇性使用，且需避免過度長期使用。

1. Stang PE, Osterhaus JT, Celentano DD. Migraine: patterns of healthcare use. *Neurology* 1994;44(suppl 4):S47-S55.
2. Wenzel RG, Sarvis CA, Krause ML. Over-the-counter drugs for acute migraine attacks: literature review and recommendations. *Pharmacotherapy* 2003;23:494-505.
3. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE, et al. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol* 1998;55:210-217.
4. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR, et al. Acetaminophen, aspirin, and caffeine versus sumatriptan succinate in the early treatment of migraine: results from the ASSET trial. *Headache* 2005;45:973-982.

#### 4、其他急性治療

多巴胺拮抗劑 (anti-dopaminergics) 能緩解偏頭痛，同時緩解噁心、嘔吐等伴隨症狀。其作用機轉可能與多巴胺 (dopamine) 及血清張力素 (5-HT<sub>2A</sub>) 系統的拮抗作用有關<sup>1</sup>。其中，prochlorperazine 與 metoclopramide 較常使用，相關的研究也最多。這類藥物一般是以非腸道 (parenteral) 的方式給藥，如 prochlorperazine 10mg 或 metoclopramide 10mg，均適合急診室用於急性偏頭痛發作之治療。Prochlorperazine 的止痛、止吐效果比 metoclopramide 好<sup>2-4</sup>，建議優先使用。與其他藥物相較，這類藥物緩解急性頭痛的效果不輸於 sumatriptan<sup>5</sup>，且比 NSAIDs 好<sup>6,7</sup>。美國一個在急診室進行的隨機對照試驗<sup>8</sup>顯示：單次肌肉注射 prochlorperazine 10mg，雖然顯著改善偏頭痛發作時的疼痛、噁心

等症狀，但仍有半數以上的患者，在 1 小時後仍須接受救援治療 (rescue therapy)。若是單獨肌肉注射 metoclopramide 10mg，更高達 8 成需要再給其他藥物。因此，多巴胺拮抗劑常用來當成輔助療法，增強止痛的強度。例如：同時口服 sumatriptan 50mg 與 metoclopramide 10mg，緩解急性偏頭痛的效果，會比單獨使用同等劑量的 sumatriptan 還好<sup>9</sup>。若單獨使用多巴胺拮抗劑，一般需較大量且重覆使用，緩解頭痛效果才夠理想，例如重覆 metoclopramide 靜脈注射 (20mg 重覆注射，最多四次)，2 小時後，可呈現近約 7.2 分的頭痛緩解率(1-10 分)，國內另一項研究<sup>10</sup>顯示：重覆靜脈注射 prochlorperazine (每 8 小時 5-10mg)，平均 5 日，能減輕轉化型偏頭痛 (transformed migraine)的疼痛程度達 50%以上。但需留意的，台灣使用的 prochlorperazine 針劑並不建議靜脈注射，僅建議肌肉注射，而且可能導致錐體外症候群的副作用。

多巴胺拮抗劑的不良反應<sup>1</sup>以錐體外症候群 (extrapyramidal symptoms) 為主，包括坐立難安 (akathisia)、僵直 (rigidity)、或肌張力不全 (dystonia)、肢體震顫 (tremor) 等不自主運動。一項於急診室進行的大型研究<sup>11</sup>收集 229 位因噁心/嘔吐或頭痛而靜脈或肌肉注射 prochlorperazine 5-10mg 的患者，追蹤 2 週發現，16%曾出現坐立難安，另有 4%出現肌張力不全。另一項隨機對照試驗<sup>12</sup>指出，同時靜脈注射 diphenhydramine 50mg 可使 prochlorperazine 導致的錐體外症候群發生率由 36%降為 14% (p=.010)。此外嗜睡、姿勢性低血壓、心悸、口乾、視力模糊、便秘及泌乳激素升高(可能導致無月經或分泌乳汁)等亦為此藥物可能的不良反應<sup>1</sup>，仍須留意。

其他多巴胺拮抗劑，如 chlorpromazine，也有隨機對照試驗證實有效<sup>13</sup>。另外，droperidol 也可以緩解急性發作：以 2.75mg 肌肉注射，2 小時的頭痛緩解率達 87%，頭痛解除率為 49%，甚至比翠普登高<sup>14</sup>。然而，上述 2 藥物的中樞神經不良反應 (嗜睡、坐立難安等) 較為嚴重，除非是重積狀態 (請參閱「偏頭痛重積狀態」一節) 且其他藥物效果不佳，不建議第一線使用(B, IV)，但可作為其他急性治療的二線輔助用藥<sup>1</sup>。另外，有研究發現 droperidol 會導致 QT 節段延長<sup>15</sup>，使用前需做心電圖。非典型抗精神藥物(atypical antipsychotics) 如 olanzapine 2.5-5mg 有病例報告，也可解除偏頭痛急性疼痛<sup>16</sup>，這些都需要大規模隨機雙盲試驗來證實療效，暫不列入推薦。

類固醇 (steroids) 雖無治療急性偏頭痛確切有效的報告<sup>17</sup>，但若偏頭痛持續發作超過 24 小時，且上述急性治療藥物無效，或演變成為重積狀態(status migrainous)，可使用靜脈注射類固醇 (如 dexamethasone、hydrocortisone)，並可搭配多巴胺拮抗劑使用(請參「偏頭痛重積狀態」一節)。

鎂離子 (magnesium) 可與 NMDA 接受器結合，維持鈣離子的體液平衡，當血清濃度過低時，可能與偏頭痛有關。目前鎂離子治療急性偏頭痛的效果並無定論，雙盲試驗的證據如下：一前驅性研究<sup>18</sup>指出，靜脈注射鎂離子，可緩解嚴重的偏頭痛急性發作，但只有血清鎂離子過低的病人才有效。另一隨機對照試驗<sup>19</sup>顯示，1000mg 的硫酸鎂 (magnesium sulfate) 靜脈注射，可以緩解預兆型偏頭痛發作頭痛及噁心、畏光、怕吵等症狀；但對無預兆型偏頭痛，無法緩解頭痛。另一隨機對照實驗<sup>20</sup>，比較靜脈注射 2 克

硫酸鎂(n=36)、10mg metoclopramide (n=37) 與安慰劑 (n=40)三組緩解偏頭痛的效果。結果顯示：給藥後 30 分鐘，3 組在 VAS 量表(1-100mm)的頭痛程度，都減輕了 25mm 以上，無明顯差別，且 24 小時頭痛復發率亦相近。鎂離子注射主要的不良反應為胸口灼熱感 (heartburn)，發生率約 8%<sup>20</sup>。我們更新其推薦等級為(B, IV)，亦即只在特殊情形下使用。

抗癲癇藥 valproate 靜脈注射可能對偏頭痛的急性緩解有效<sup>21-23</sup>，但需更多隨機試驗證實。一個由 106 位原發性頭痛病人 (7 成以上是陣發型或轉化型偏頭痛) 參與的臨床試驗<sup>21</sup>顯示：63%的患者在 valproate 靜脈注射(劑量 300~1200mg) 後頭痛改善，且不良反應很少，只有 2 例發生頭暈。然而另外一雙盲隨機試驗<sup>23</sup>研究：500mg valproate 靜脈注射緩解頭痛及噁心的效果，不及 prochlorperazine 10mg 來得好，雖然 valproate 用於預防治療效果良好，但對於急性偏頭痛的緩解，仍須更多證據支持，2015 年 AHS 治療準則已降為 C 療效等級，我們則列為(B, V)。

嗎啡類 (opiates) 製劑由於副作用大(如嗜睡、嘔吐等)，且有依賴、成癮、濫用等危險性，過去只作為其他急性偏頭痛藥物無效時，選擇性使用的最後一線救援治療。butorphanol (Stadol®)鼻噴劑雖能緩解偏頭痛急性發作<sup>24,25</sup>，然而有研究顯示，嗎啡類製劑可能與偏頭痛的中樞敏感化有關<sup>26</sup>，現階段仍不建議用於偏頭痛的治療<sup>27,28</sup>，2015 AHS 治療準則雖仍為 C 強度等級，我們則列為(C, IV)。

Lidocaine 鼻噴劑或靜脈注射，對於偏頭痛急性發作的療效尚無定論<sup>29-31</sup>，仍有待進一步大型隨機雙盲試驗的證實，目前僅列為(C, V)。

以往針灸著重於預防偏頭痛發作，已有一些研究顯示療效<sup>32-33</sup>，但對於急性發作的治療則較少著墨，目前為止只有 3 篇隨機臨床試驗發表<sup>34-36</sup>。2003 年一研究 179 個病人隨機分配成 3 組，真針組(verum acupuncture)、偽針組(sham acupuncture)、及皮下施打 sumatriptan 6mg 組，測量 48 小時後的疼痛緩解情形，頭痛復發可以再做 1 次相同療程。結果發現皮下 sumatriptan 注射組優於真針組，真針組又優於偽針組。另外 2 個隨機單盲研究<sup>35-36</sup>，各蒐集了 175 及 150 個病人，分成真針組跟偽針組，比較數小時後的疼痛緩解情形，發現真針組稍優於偽針組。綜上所述，在急性治療還須更多研究來證實。

1. Siow HC, Young WB, Silberstein SD. Neuroleptics in headache. *Headache* 2005;45:358-371.
2. Colman I, Brown MD, Innes GD, et al. Parenteral metoclopramide for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1369-1373.
3. Coppola M, Yealy DM, Leibold RA. Randomized placebo-controlled evaluation of prochlorperazine versus metoclopramide for emergency department treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1995;26:541-546.
4. Cameron JD, Lane PL, Speechley M. Intravenous chlorpromazine vs intravenous metoclopramide in acute migraine headache. *Acad Emerg Med* 1995;2:597-602.
5. Friedman BW, Corbo J, Lipton RB, et al. A trial of metoclopramide vs sumatriptan for the emergency department treatment of migraines. *Neurology* 2005;64:463-68.



6. Ellis GL, Delaney J, DeHart DA, et al. The efficacy of metoclopramide in the treatment of migraine headache. *Ann Emerg Med* 1993;22:191-195.
7. Tek DS, McClellan DS, Olshaker JS, et al. A prospective, double-blind study of metoclopramide hydrochloride for the control of migraine in the emergency department: a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1995;25:464-469.
8. Jones J, Pack S, Chun E. Intramuscular prochlorperazine versus metoclopramide as single-agent therapy for the treatment of acute migraine headache. *Am J Emerg Med* 1996;14:262-264.
9. Schulman EA, Dermott KF. Sumatriptan plus metoclopramide in triptan-nonresponsive migraineurs. *Headache* 2004; 44:446-447.
10. Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Repetitive intravenous prochlorperazine treatment of patients with refractory chronic daily headache. *Headache* 2000;40:724-729.
11. Olsen JC, Keng JA, Clark JA. Frequency of adverse reactions to prochlorperazine in the ED. *Am J Emerg Med* 2000;18:609-611.
12. Vison DR, Drotts DL. Diphenhydramine for the prevention of akathisia induced by prochlorperazine: a randomized, controlled trial. *Ann Emerg Med* 2001;37:125-31.
13. Bigal ME, Bordini CA, Speciali JG. Intravenous chlorpromazine in the emergency department treatment of migraine: a randomized controlled trial. *J Emerg Med* 2002;23:141-148.
14. Silberstein SD, Young WB, Mendizabal JE, et al. Acute migraine treatment with droperidol: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:315-321.
15. Charbit B, Albaladejo P, Funck-Brentano C, et al. Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology* 2005;102:1094-1100.
16. Silberstein SD, Peres MF, Hopkins MM, et al. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002;42:515-518.
17. Monzillo PH, Nemoto PH, Costa AR, Sanvito WL. Acute treatment of migraine in emergency room: comparative study between dexamethasone and haloperidol: preliminary results. *Arq neuropsiquiatr* 2004;62:513-518.
18. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulfate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci* 1995;89:633-636.
19. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulfate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2002;22:345-353.
20. Cete Y, Dora B, Ertan C, Ozdemir C, Oktay C. A randomized prospective placebo-controlled study of intravenous magnesium sulphate vs. metoclopramide in the management of acute migraine attacks in the emergency department. *Cephalalgia* 2004;25:199-204.
21. Stillman MJ, Zajac D, Rybicki LA. Treatment of primary headache disorders with intravenous valproate: initial outpatient experience. *Headache* 2004;44:65-69.
22. Leniger T, Pageler L, Stude P, Diener HC, Limmroth V. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache* 2005;45:42-46.
23. Tanen DA, Miller S, French T, Riffenburgh RH. Intravenous sodium valproate versus prochlorperazine for the emergency department treatment of acute migraine headache: a prospective, randomized, double-blind trial. *Ann Emerg Med* 2003;41:847-853.
24. Hoffert MJ, Couch JR, Diamond S, et al. Transnasal butorphanol in the treatment of acute migraine. *Headache* 1995;35:65-69.
25. Melanson SW, Morse JW, Pronchik DJ, Heller MB. Transnasal butorphanol in the emergency department

management of migraine headache. *Am J Emerg Med* 1997;15:57-61.

26. Jakubowski M, Levy D, Goor-Aryeh I, et al. Terminating migraine with allodynia and ongoing central sensitization using parenteral administration of COX1/COX2 inhibitors. *Headache* 2005;45:850-861.
27. Geraud G, Lanteri-Minet M, Lucas C, Valade D. French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *Clin Ther* 2004;26:1305-1318.
28. Loder E. Post-marketing experience with an opioid nasal spray from migraine: lessons from the future. *Cephalalgia* 2006;26:89-97.
29. Kudrow L, Kudrow DB, Sanweiss JH. Rapid and sustained relief of migraine attacks with intranasal lidocaine: preliminary findings. *Headache* 1995;35:79-82.
30. Maizels M, Scott B, Cohen W, et al. Intranasal lidocaine for treatment of migraine: a randomized, double-blind, controlled trial. *JAMA* 1996;276:319-321.
31. Blanda M, Rench T, Gerson LW, Weigand JV. Intranasal lidocaine for the treatment of migraine headache: a randomized, controlled trial. *Acad Emerg Med* 2001;8:337-342.
32. Yang CP, Chang MH, Liu PE, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia* 2011;31:1510-1521.
33. Wang SJ, Young WB. Needling the pain and comforting the brain: Acupuncture in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2001;31:1507-1509.
34. Melchart D, Thormaehlen J, Hager S, et al. Acupuncture versus placebo versus sumatriptan for early treatment of migraine attacks: a randomized controlled trial. *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 181–188.
35. Li Y, Liang FR, Yang XG, et al. Acupuncture for treating acute attacks of migraine: a randomized controlled trial. *Headache* 2009;49:805-816.
36. Wang LP, Zhang XZ, Guo J. Efficacy of acupuncture for acute migraine attack: a multicenter single blinded, randomized controlled trial. *Pain Medicine* 2012;13:623–630.

### 三、特殊的病患族群與疾病表現

#### 1、孕婦

偏頭痛在懷孕第一期 (1<sup>st</sup> trimester) 後，發作次數一般會減少，但也有人是在懷孕期間第一次偏頭痛發作<sup>1</sup>。懷孕期間出現首次頭痛，或是不同以往型態的頭痛，應謹慎排除導致頭痛的次發性原因，例如：中風或靜脈栓塞、腦下垂體腫瘤、子癇症 (eclampsia) 等。

孕婦偏頭痛發作，應先採用非藥物性症狀療法，如冰敷、放鬆等。若需藥物治療，應節制用量。第一線建議使用乙醯氨酚(FDA pregnancy category B)或 NSAIDs (除 ketorolac 及 tolmetin 為 category C 外，多為 category B)。懷孕第三期時，應避免使用 NSAIDs (category D)，以免母體或胎兒出血，或導致動脈導管 (ductus arteriosus) 的提早關閉。若第一線效果不佳，可輔以多巴胺拮抗劑以及輸液補充。若演變為重積狀態，靜脈注射鎂離子、類固醇或嗎啡類藥物<sup>1,2</sup>，口服 codeine<sup>1,3</sup> (單方或併用乙醯氨酚) 則為最後一線可替代的選擇。

Sumatriptan 及 rizatriptan 對孕婦雖非絕對禁忌 (category C) 但丹麥的研究顯示使用 sumatriptan 有可能增加早產與胎兒體重不足的危險<sup>4</sup>。由 GSK 藥廠主導的妊娠登錄 (pregnancy registry) 計畫<sup>5</sup>結果顯示, 懷孕期間使用過 sumatriptan, 造成新生兒缺陷(birth defect)的比例(4.7%)比一般偏頭痛婦女(3.4%)略高, 但並未觀察到固定的缺陷型式。孕婦如使用翠普登藥物後, 至少需 24 小時後才可授乳。至於麥角胺類, 由於會導致子宮收縮, 對孕婦而言則是絕對禁忌 (category X)。

1. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin* 2004;22:727-756.
2. Gladstone JP, Eross EJ, Dodick DW. Migraine in special populations: treatment strategies for children and adolescents, pregnant women, and the elderly. *Postgrad Med* 2004;115:39-50.
3. Fox AW, Diamond ML, Spierings EL. Migraine during pregnancy: options for therapy. *CNS drugs* 2005;19:465-481.
4. Olesen C, Steffensen FH, Sorensen HT, Nielsen GL, Olsen J. Pregnancy outcome following prescription for sumatriptan. *Headache* 2000;40:20-24.
5. [http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex\\_InterimReport\\_2012.pdf](http://pregnancyregistry.gsk.com/documents/SumNarTrex_InterimReport_2012.pdf)

## 2、兒童/青少年

兒童的偏頭痛與成人不同, 除了發作時間較短, 疼痛的頂點來得較早, 還常出現許多不同型式的變異, 如孩童良性陣發性眩暈(benign paroxysmal vertigo of childhood)等。成人適用的偏頭痛藥物, 不見得完全適用於兒童, 除療效不同外, 安全性也應慎重考量。兒童期偏頭痛的治療, 宜較成人保守, 並不是所有的病人都需治療<sup>1,2</sup>。若需採行藥物治療, 建議第一線使用 ibuprofen 或乙醯氨酚。根據一個 88 位孩童(年齡 4-16 歲)分成 3 組的隨機雙盲對照試驗, 服藥 2 小時後的頭痛緩解率, ibuprofen (10 mg/kg)、乙醯氨酚 (15 mg/kg) 與安慰劑組分別為 56%、53%及 36% 而 2 小時的頭痛解除率則為 60%、39%、及 28%<sup>3</sup>。

在青少年方面, 除麥角胺不建議使用外<sup>7</sup>, 用藥的原則與成人類似。鼻噴或口服 sumatriptan 已確立療效<sup>4,6,9</sup>。Valproic acid 1000mg 靜脈注射曾用於青少年<sup>10</sup>, 但療效尚須進一步證實。

在其他藥物方面, sumatriptan 錠劑的療效與安全性在兒童尚未完全確立<sup>4</sup>, 但鼻噴劑已初步證實為安全有效<sup>5,6</sup>。麥角胺則不建議使用<sup>7</sup>。口服 sumatriptan 可以併用 naproxen 以增加療效<sup>11-13</sup>。rizatriptan 對孩童偏頭痛, 有研究支持比較安全有效<sup>14-15</sup>, 若體重小於 40 公斤的孩童建議 rizatriptan 劑量不要超過 5mg。在一雙盲研究中<sup>14</sup>, 利用疼痛 1-5 級分級(進步 2 級為緩解), 2 小時的頭痛緩解率為 74%, 大於安慰劑組 36%, 2 小時頭痛解除率為 35%, 亦顯著高於安慰劑組 18%。由於美國約有 5%的青少年及孩童罹患偏頭痛<sup>11</sup>, 因此美國 FDA 特別核准 almotriptan (axert)、zomitriptan nasal spray (zomig)、naposin/sumatriptan (treximet)用於青少年急性偏頭痛緩解, 而 rizatriptan (maxalt)則可用

於孩童，但應從最小劑量開始。前三者台灣沒有引進，而 rizatriptan 目前台灣健保署也尚未核准可使用於孩童身上。

1. Landy S. Migraine throughout the life cycle: treatment through the ages. *Neurology* 2004;62 (suppl 2):S2-S8.
2. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, et al. Practice Parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. *Neurology* 2004;63:2215-2224.
3. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997;48:103-107.
4. Major PW, Grubisa HS, Thie NM. Triptans for treatment of acute pediatric migraine: a systematic literature review. *Pediatr Neurol* 2003;29:425-429.
5. Hamalainen M, Jones M, Loftus J. Sumatriptan nasal spray for migraine: a review of studies in patients aged 17 years and younger. *Int J Clin Pract* 2002;56:704-709.
6. Ahonen K, Hamalainen ML, Rantala H, et al. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children :A randomized trial. *Neurology* 2004;62:883-887.
7. Evers S, Áfra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006;13:560-572.
8. Brousseau DC, Duffy SJ, Anderson AC, Linakis JG. Treatment of pediatric migraine headaches: a randomized, double-blind trial of prochlorperazine versus kitorolac. *Ann Emerg Med* 2004;43:256-262.
9. Winner P. Triptans for migraine management in adolescents. *Headache* 2002; 42: 675-679.
10. Reiter PD, Nickisch JN, Merritt G. Efficacy and tolerability of intravenous valproic acid in acute adolescent migraine. *Headache* 2005;45:899-903.
11. Sun H, Basting E, Temeck J, et al. Migraine therapeutics in adolescents. *JAMA* 2013;167:243-249.
12. Patniyot IR, Gelfand AA. Acute treatment therapies for pediatric migraine: a qualitative systematic review. *Headache* 2016;56:49-70.
13. Richer L, Billingham L, Lindsell MA, et al. Drugs for the acute treatment of migraine in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD005220. DOI: 10.1002/14651858.CD005220.pub2.
14. Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006;67:1135-1140.
15. Ho TW, Pearlman E, Lewis D, et al. Efficacy and tolerability of rizatriptan in pediatric migraineurs: Results from a randomized, double-blind, placebo controlled trial using a novel adaptive enrichment design. *Cephalalgia* 2012;32:750-765.

### 3、老年人

老年患者的頭痛，次發型 (secondary headache) 所佔的比率高達 1/3<sup>1</sup>，因此，在診斷偏頭痛前，要特別小心。凡無過去病史、頭痛型態或嚴重度不同以往、或合併局部神經學症狀等，均應仔細排除各種次發型頭痛的可能成因。發生於老年人的偏頭痛預兆或「老年偏頭痛相關症狀」(late-life migraine accompaniments)<sup>2</sup>，應謹慎與暫時性腦缺血

(transient ischemic attack, TIA) 鑑別診斷。

在次發性頭痛的成因當中，尤應注意與藥物相關的頭痛，如 dipyridamole、nitrates、isosorbide 等心血管疾病藥物常常引起頭痛，或頻繁使用止痛藥所造成的「藥物過度使用性頭痛」。老年人偏頭痛的治療效果，目前尚無臨床實證。

1. Edmeads J. Headaches in older people: how are they different in this age-group? Postgrad Med 1997; 101:91-100.
2. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. Can J Neurol Sci 1980; 7:9-17.

#### 4、偏頭痛重積狀態 (status migrainous)

嚴重偏頭痛發作超過 72 小時，稱之為「偏頭痛重積狀態」。由於重積狀態常合併「表皮異感痛」(cutaneous allodynia)等中樞神經敏感化 (central sensitization)現象，翠普登或麥角胺的效果不好。且嚴重的腸胃道症狀，常使患者無法口服藥物。患者需接受輸液治療，補充水分，以防止因為嘔吐無法進食而產生的脫水和電解質不平衡現象。重積狀態的治療，一般需以靜脈注射藥物的方式，阻斷中樞敏感化才會有效。第一線治療建議靜脈注射類固醇 dexamethasone 12-20mg (或 hydrocortisone 100-250mg 緩慢注射或經靜脈滴液 10 分鐘)，8 到 12 小時後可以再重複注射<sup>1</sup>，注射類固醇一般不超過 24 小時，療效仍需雙盲試驗證實。肌肉注射多巴胺拮抗劑 prochlorperazine 10mg<sup>2</sup> (可八小時重覆注射)也可考慮。兩者配合，效果更好<sup>3</sup>。另外，droperidol 靜脈注射<sup>4</sup>，每半小時 2.5mg，反覆注射直到頭痛消失，最多連續注射 3 次，也有報告證實有效。Valproate 1000mg 靜脈注射(2 至 4 小時可重覆一次) 也有報告用於重積狀態是安全的，不良反應少<sup>5</sup>，然而療效尚待雙盲試驗證實。

1. Edmeads J. Emergency management of headache. Headache 1988;28:675-679.
2. Jones J, Sklar D, Dougherty J, White W. Randomized double-blind trial of intravenous prochlorperazine for the treatment of acute headache. JAMA 1989; 24:1174-1176.
3. Saadah HA. Abortive migraine therapy in the office with dexamethasone and prochlorperazine. Headache 1994;34:366-370.
4. Wang SJ, Siberstein SD, Young WB. Droperidol treatment of status migrainosus and refractory migraine. Headache 1997;37:377-382.
5. Norton J. Use of intravenous valproate sodium in status migraine. Headache 2000;40:755-757.

#### 5、特殊型式偏頭痛

偏頭痛有許多變異型態，由於病人數不多，治療方面的實證不如典型偏頭痛，且大部分只有個案報告。持續性 (persistent) 或延長性偏頭痛預兆 (prolonged migraine aura)，目前報告可能有效的治療方式包括口服 acetazolamide 250mg bid-tid<sup>1</sup>、sodium divalproex 250-500mg bid<sup>2</sup>、lamotrigine 50-100mg<sup>3</sup> 或靜脈注射 furosemide 20 mg<sup>4</sup>。散在性 (sporadic) 或家族性偏癱偏頭痛 (familial hemiplegic migraine)，鈣離子阻斷劑 verapamil 可能有效<sup>5,6</sup>。腦幹預兆型偏頭痛 (migraine with brainstem aura, 或稱基底偏頭痛 basilar migraine)，過去根據藥理作用的推測，不建議使用翠普登，但也有報告安全且有效<sup>7</sup>。

1. Haan J, Sluis P, Sluis LH, Ferrari MD. Acetazolamide treatment for migraine aura status. *Neurology* 2000; 55:1588-1589.
2. Rothrock JF. Successful treatment of persistent migraine aura with divalproex sodium. *Neurology* 1997;48:261-262.
3. Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomenon might be responsive to lamotrigine. *Headache* 2001;41:823-825.
4. Rozen TD. Treatment of a prolonged migrainous aura with intravenous furosemide. *Neurology* 2000;55:732-733.
5. Yu W, Horowitz SH. Treatment of sporadic hemiplegic migraine with calcium-channel blocker verapamil. *Neurology* 2003;60:120-121.
6. Yu W, Horowitz SH. Familial hemiplegic migraine and its abortive therapy with intravenous verapamil. *Neurology* 2001; 57:1732-1733.
7. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001; 41:981-984.

## 四、急性治療最佳化

### 1、分層治療 (Stratified Care)

偏頭痛表現多樣化，疼痛程度、伴隨症狀的嚴重度、發作時間等因人而異，即使是同一患者兩次獨立的發作，也不盡相同。「分層治療」，即是依據患者功能障礙的程度 (依偏頭痛失能評估量表 Migraine Disability Assessment Scale [MIDAS]<sup>1</sup> 來評估)，快速選擇治療的等級<sup>2,3</sup>，例如加拿大的治療準則是依此方式而建立<sup>4</sup>。一般而言，輕至中度偏頭痛 (mild-to-moderate migraine) (即 MIDAS grade I or II) 病人，建議口服阿斯匹靈、NSAIDs、複方止痛藥、或靜脈/肌肉注射 NSAIDs 來減緩急性發作；中至重度 (moderate-to-severe migraine) (即 MIDAS grade III or IV) 病人，建議口服或鼻噴劑翠普登，或是複方麥角胺。非類固醇抗發炎藥物對於部份患者有效，但需注意胃腸出血副作用。翠普登類與非類固醇抗發炎藥物可以同時併用，效果更佳。多巴胺拮抗劑當成輔助療法，可增強止痛的效果。

一個 1109 人參與的跨國大型隨機試驗<sup>5</sup>，將分層治療與「階段治療 (step-wise care)」加以比較。所謂階段治療，即不論偏頭痛輕重，均先採用輕中度適用的第一線治療 (本

試驗採用阿斯匹靈 800-1000mg)，若療效不佳，才將治療等級提昇為中重度（本試驗採用翠普登 zolmitriptan 2.5mg)<sup>5</sup>。結果顯示：分層治療能更有效的控制頭痛，其 2 小時頭痛緩解率與失能時間 (disability time) 均顯著優於階段治療 (p<.001)。目前台灣、美國、義大利、EFNS 等都建議採用分層治療原則，加速病人急性症狀緩解。

1. Sawyer J, Lipton RB, Whyte J, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53:988-994.
2. Lipton RB. Disability assessment as a basis for stratified care. *Cephalalgia* 1998;18(suppl 2):40-46.
3. Hung PH, Fuh JL, Wang SJ. Validity, reliability and application of the Taiwan version of the Migraine Disability Assessment Questionnaire. *J Formos Med Assoc* 2006;105:563-568.
4. Pryse-Phillips WEM, Dodick DW. Guidelines for the diagnosis and management of migraine in clinical practice. *CMAJ* 2005;156:1273-1287.
5. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Láinez MJA, Sawyer JPC. Stratified care vs step care strategies for migraine. The Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA* 2000;284:2599-2605.

## 2、早期投藥 (Early treatment)

翠普登的使用時機，會影響療效。第一個支持早期投藥療效較佳的臨床研究是 2000 年發表的 the Spectrum Study<sup>1</sup>。和安慰劑對照試驗發現，口服 50mg sumatriptan 來治療偏頭痛急性發作，早期服藥（頭痛仍在輕度）2 小時的頭痛解除率約為 50 %；若服藥時頭痛已經進入中、重度時，則治療獲益率降為 21%。若以 4 小時頭痛緩解或解除來看，兩種服藥方式的差距更大，其治療獲益率分別為 68%、29%。

偏頭痛基礎研究的發現—「表皮異感痛」 (cutaneous allodynia)<sup>2</sup>，提供了「早期投藥」的理論基礎。當出現表皮異感痛時，亦即症狀已進入腦部內了，此時翠普登藥物作用已漸失療效，因此應在頭痛發作早期 (1 小時內)或尚未出現異感痛現象前，儘快服藥，避免延宕服藥效果不佳甚至頭痛更形惡化。另外需留意的是，在偏頭痛的前驅症狀期 (premonitory symptoms) 與預兆 (aura) 期提早使用翠普登類藥物，並不比頭痛發生時使用有效<sup>3-5</sup>。因此我們仍建議於頭痛發作時使用。

1. Cady RK, Lipton RB, Hall C, Stewart WF, O'Quinn S, Gutterman D. Treatment of mild headache in disabled migraine sufferers: results of the Spectrum Study. *Headache* 2000; 40:792-797.
2. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack: clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123:1703-1709.
3. Bates D, Ashford E, Dawson R, et al. Subcutaneous sumatriptan during the migraine aura. Sumatriptan Aura Study Group. *Neurology* 1994; 44:1587-1592.
4. Dowson A. Can oral 311C90, a novel 5-HT1D agonist, prevent migraine headache when taken during an

aura? Eur Neurol 1996; 36 Suppl 2:28-31.

5. Olesen J, Diener HC, Schoenen J, Hettiarachchi J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. Eur J Neurol 2004;11:671-677.

### 3、避免過度使用急性治療

急性治療若過於頻繁，例如：每個月服用單純止痛藥十五天以上或是服用翠普登、麥角胺或是複方止痛製劑十天以上，就可能導致「藥物過度使用性頭痛」。若每個月頭痛發作頻繁（每月偏頭痛發作超過 4~5 次），或對於急性期治療藥物有使用禁忌者，或治療失敗者，或過度使用急性緩解藥物者，或特殊形式偏頭痛發作者，如伴隨偏癱性偏頭痛、或過長預兆期偏頭痛、或偏頭痛腦梗塞者，或偏頭痛之發作嚴重到影響到生活品質等，即可建議病人採取預防性治療措施，以減輕偏頭痛發作的頻率與嚴重度（另見偏頭痛預防性藥物治療準則）。

## 五、總結

偏頭痛急性發作的藥物治療，種類繁多，各類藥物在急性治療所扮演的角色與定位並不相同。本小組依據各類藥物臨床試驗的證據等級，將推薦等級與臨床療效之共識，整理於後表。翠普登、複方麥角胺及非類固醇抗發炎藥物臨床療效較佳，並有完備、且一致性的臨床試驗證據支持，是偏頭痛急性發作之建議用藥。依據「分層治療」的原則，輕中度偏頭痛者，建議以非類固醇抗發炎藥物為第一線；中重度偏頭痛者，則以翠普登類或複方麥角胺為第一線。若為孕婦或兒童，則以單純止痛藥乙醯氨酚為第一線。偏頭痛重積狀態者，可以優先使用類固醇緩解症狀。本次修正為台灣頭痛學會編輯小組成員，自 2007 年的急性治療準則訂定後，參考更新的歐洲、美國、及加拿大等國的治療準則，重新修訂而成，希望對於臨床醫師的急性偏頭痛治療有所助益。



表、偏頭痛各種急性治療藥物的治療建議

藥物種類 (建議劑量 mg/d)	在急性偏頭痛治療中的注意事項	證據強度	推薦等級
<b>翠普登 Triptans</b>			
Sumatriptan (50 -100)	中重度偏頭痛, 或第一線治療無效之輕中度偏頭痛	A	I
Sumatriptan (20) in	合併嚴重噁心嘔吐, 或需非腸道給藥途徑時。 兒童患者若需使用翠普登只建議鼻噴劑	A	I
Rizatriptan (5-10)	同 sumatriptan, 但療效略佳	A	I
<b>麥角胺 Ergotamine</b>			
Ergotamine/caffeine (1/100)	懷孕及授乳婦女、心血管、腦血管疾病、雷諾氏症與腎衰竭患者, 禁止使用此藥	B	II
<b>單純止痛藥 Simple Analgesics</b>			
Acetaminophen (1000)	孕婦及兒童的首選用藥。建議於輕中度偏頭痛使用。	A	I
<b>非類固醇抗發炎藥物 NSAID</b>			
Ibuprofen (200-400)	輕中度偏頭痛的第一線治療, 兒童患者的第一線治療	A	I
Naproxen (750)	輕中度偏頭痛的第一線治療	A	I
Diclofenac (50-100)		A	I
Aspirin (900-1000)		A	I
其他 NSAID	同上, 適用於輕中度偏頭痛	B	II
Ketorolac (30-60, im), (30, iv)	急診使用	B	II
Cox-2 inhibitors	需注意心血管的副作用	C	IV
<b>複方止痛製劑 FDC</b>			
AAC tablet (acetaminophen 500 – aspirin 500 -caffeine 130)	發作情形相對輕微時, 選擇性使用, 避免過度使用	A	II
<b>止吐劑 Antiemetics</b>			
Prochlorperazine (10 im)	其他急性治療之輔助用藥, 有止吐效果	B	II
Metoclopramide (10 im, iv)		B	II
Chlorpromazine (25 iv)	副作用大, 不做為第一線用藥。 重積狀態可考慮使用。	B	IV
Droperidol (2.75 iv)		B	IV
<b>其他類 Others</b>			
Steroids (iv) (dexamethasone 12-20; hydrocortisone 100-250)	配合多巴胺拮抗劑使用, 可作為偏頭痛重積狀態的救援治療	C	III
Magnesium (1000-2000 iv)	無定論, 可能只對特定 (血清鎂過低且屬預兆型)	B	IV

	的患者有效		
Valproate (300-1300 iv)	無定論，急診使用	B	V
Lidocaine		C	V
Opioids	前述藥物無效，最後救援使用	C	IV

iv: intravenous; im: intramuscular; in: intranasal

#### 附註一：

**證據強度 (Strength of evidence)**— **Grade A:** 已有多個設計嚴謹、隨機分派的臨床試驗針對推薦事項獲得一致發現； **Grade B:** 已有幾個隨機分派的臨床試驗支持推薦項目，但此科學性的支持性不夠嚴謹。例如，病例數不足以支持統計測量之強度，或這些既有的試驗結論不完全一致，或者，這些試驗的結論與推薦事項並非完全相符。 **Grade C:** 單一的試驗或病例系列報告，尚無控制良好的隨機分派臨床試驗。

**推薦等級 (Recommendation Group)**— **Group I:** 充分證據顯示，臨床療效良~優、副作用低~中，優先推薦； **Group II:** 合理證據顯示，臨床療效可~良、副作用低~中，值得推薦。 **Group III:** 無足夠證據，臨床療效則是基於專家共識及臨床經驗，在前述藥物無效或無法使用下可考慮使用。 **Group IV:** 臨床療效雖可~良，但副作用顯著，在前述藥物無效，或在特殊情形下才考慮使用。 **Group V:** 臨床療效與安慰劑相當，或研究結果不一致，沒有定論，不建議使用。

#### 附註二：

##### 頭痛藥物臨床試驗之重要評量參數

1. **頭痛緩解率 (headache response rate):** 一般將頭痛程度分為四個等級 (0-無痛, 1-小痛, 2-中痛, 3-大痛苦, 而頭痛緩解表示頭痛從中痛到大痛 (第 2-3 級) 恢復至小或無痛 (0-1 級)。受試人員中達此治療反應的比例稱之。此一參數是過去使用最廣、最典型的治療指標。
2. **頭痛解除率 (headache free rate):** 這是國際頭痛學會最強調的參數，指用藥後一段時間 (通常是一小時或兩小時) 達到完全不頭痛的比例，即頭痛從中痛到大痛 (第 2-3 級) 降至無痛 (0 級)。
3. **頭痛復發率 (headache recurrence rate):** 即頭痛恢復至小到無痛的病人當中，於二十四小時之內有多少比例的病人又回復中至大痛。
4. **治療獲益率 (therapeutic gain):** 新興的重要參數，近來廣被使用。由於安慰劑作用 (placebo effect) 對偏頭痛的療效有一定的影響，一般約 30% 左右，因此，要評估偏頭痛藥物的療效，其臨床試驗設計，一定要加上一組安慰劑對照組。治療獲益率即頭痛緩解率或解除率在治療組與安慰劑組之間的差別，也就是扣掉安慰劑作用後，真正導因於治療藥物所帶來的效果。
5. **24 小時持續頭痛緩解率 (24hours sustained headache response rate):** 針對頭痛解除率的一些矛盾所提出來的指標。因為真正頭痛治療無效的病人，頭痛復發率反而是零。因此 Ferrari 在 1999 年提出 24 小時持續頭痛緩解率跟解除率的觀念。